

B. Berglund

## Effekte und Nebenwirkungen von Blut- und Erythropoietindoping

### Effects and side effects of blood doping and erythropoietin doping

Dept of Medicine, Karolinska Hospital, Stockholm, Schweden

#### Zusammenfassung

Eine Zunahme des Blutvolumens oder eine höhere Hämoglobinkonzentration stehen in enger Korrelation zur  $\dot{V}O_2$ max und damit einer verbesserten Leistungsfähigkeit in Ausdauersportarten. Dies hat lange Jahre zum Einsatz von Höhentraining, das mit einer Aktivierung der Erythropoese einhergeht, geführt. In den 70er Jahren wurden erstmals Vermutungen laut, daß Athleten das sogenannte Blutdoping zur Leistungssteigerung einsetzen würden. Dabei handelt es sich in erster Linie um Eigenbluttransfusionen, d. h. dem Athleten wird Blut entnommen, das später - kurz vor einem Wettkampf, wenn eine Wiederauffüllung des eigenen Blutreservoirs erfolgt ist, - zusätzlich infundiert wird und damit das Blutvolumen akut erhöht. Deutliche Leistungssteigerungen in Ausdauersportarten konnten mit diesem Verfahren nachgewiesen werden. Unter den negativen Folgen war insbesondere eine Zunahme der Viskosität zu verzeichnen. In den letzten Jahren zeigte eine andere Methode ähnliche Effekte. Die Anwendung von gentechnisch hergestelltem Erythropoietin, einem Hormon, das die Erythrozytenbildung im Knochenmark aktiviert, führte zu einer allmählichen Erhöhung von Blutvolumen und Hämoglobinmenge. Beide Verfahren sind in der Klinik von großem Nutzen, fallen aber bei Anwendung im Sport unter die Dopingbestimmungen. Der Nachweis ist heute in beiden Fällen zwar noch nicht mit 100%iger Sicherheit möglich, gelingt aber bereits in über 80%.

**Schlüsselwörter:** Blutdoping, Hämoglobin, Leistungsfähigkeit, Erythropoietin

#### Summary

Provided the hemoglobin (Hb) volume and thereby Hb is sufficiently increased by the procedure, it is now well established that transfusions of red blood cells (RBC) increases both  $\dot{V}O_2$ max and performance in endurance sports. During the seventies and eighties there was evidence that this „blood doping“ (BD) had been used in connection with major sport events. BD increases the Hb volume immediately but administration of erythropoietin (epo) - a main regulator of RBC transformation in the bone marrow - gradually increases the Hb volume over a longer period of time. The ergogenic effect of epo seems to be of the same magnitude as after BD if only the Hb volume is increased to the same amount. Both BD and epo are explicitly forbidden in the Anti-Doping Code of the International Olympic Committee. Side effects like hypertension and increased blood viscosity are presented as well as the methods of detection.

**Key words:** blood doping, hemoglobin, performance, aerobic capacity, endurance sports, erythropoietin

#### Einleitung und Hintergrund

Die Leistungsfähigkeit in Ausdauersportarten hängt von verschiedenen Faktoren ab, d.h. in erster Linie der Energiefreisetzung, der neuromuskulären Funktion und psychologischen Faktoren. Während schwerer körperlicher Arbeit mit großen Muskelgruppen wie z. B. Skilanglauf, Rad-

fahren, Langstreckenlauf, Rudern und anderen Ausdauersportarten ist die maximale aerobe Kapazität (maximale Sauerstoffaufnahme) eng korreliert zur Wettkampfleistung. Die maximale Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2$ max) wird vor allem durch das Herzzeitvolumen und den Sauerstoffgehalt des arteriellen Bluts limitiert. Es ist seit langem bekannt, daß Blutverluste wie auch ein Aufenthalt in großer Höhe die  $\dot{V}O_2$ max senken. Daher wurde immer wieder spekuliert, ob eine Zunahme des arteriellen Sauerstoffgehalts, als Folge eines erhöhten Blutvolumens oder einer größeren Konzentration an Hämoglobin ([Hb]) die  $\dot{V}O_2$ max und damit die Leistungsfähigkeit in Ausdauersportarten erhöhen könnte.

Der leistungssteigernde Effekt von Bluttransfusionen wurde erstmals vor 40 Jahren aufgezeigt (31), aber erst 25 Jahre später wurde das Verfahren näher betrachtet (17). Die frühe Forschung zu diesem Thema war widersprüchlich und verwirrend, vor allem aufgrund methodischer Probleme, keinen signifikanten Anstieg der [Hb] zu erreichen. Vorausgesetzt das Hämoglobinvolumen und damit die [Hb] sind durch das angewandte Verfahren ausreichend erhöht, gilt es heute als erwiesen, daß Erythrozytentransfusionen sowohl die  $\dot{V}O_2$  max als auch die Leistungsfähigkeit in Ausdauersportarten steigern (23). Der Ausdruck „Blutdoping“ (BD) wurde dabei zuerst von den Medien aufgebracht, und während der 70er und 80er Jahre wurde es immer augenscheinlicher, daß diese „Dopingmethode“ im Zusammenhang mit sportlichen Großereignissen zur Anwendung kam (26,34).

Während Bluttransfusionen die [Hb] unmittelbar erhöhen, erhöht die Anwendung von Erythropoietin (Epo) - dem Hauptregulator der Erythrozytenbildung im Knochenmark - das Hb-Volumen allmählich über eine längere Zeit. Die Gabe von rekombinantem menschlichen Erythropoietin (rhEpo) kann die Leistung sowohl bei anämischen Patienten wie auch bei Gesunden mit zuvor normaler [Hb] erhöhen (18,33). Der leistungssteigernde Effekt scheint dabei von der gleichen Größenordnung zu sein wie beim Blutdoping, vorausgesetzt, das Hb-Volumen erreicht identische Werte (18). So ist es mehr als wahrscheinlich, daß auch rhEpo in den letzten 10 Jahren bei ver-

schiedenen Sportveranstaltungen zur Leistungssteigerung eingesetzt wurde (34).

Da sowohl BD als auch rhEpo die Leistung in Ausdauersportarten zu steigern vermögen, ist es außerordentlich wichtig, daß diese beiden Therapieformen nur bei strenger medizinischer Indikation angewandt werden und nicht bei gesunden Athleten zur Behandlung einer sogenannten „Sportanämie“ sowie noch weniger zur bewußten Leistungssteigerung. Bei Athleten stellen sowohl BD als auch die Anwendung von rhEpo den ethisch zu verurteilenden Versuch dar, eine medizinische Therapie zu benutzen, um sich einen sportlich unfairen Vorteil im Wettkampf zu verschaffen. Diese Verfahren verstoßen daher gegen die ethischen Grundsätze sowohl der Medizin wie auch des Sports. Es ist klar, daß sowohl BD wie auch rhEpo als Gefahr für einen fairen Wettkampf in Ausdauersportarten gelten, vor allem da bis heute keine adäquaten eindeutigen Nachweismethoden für den einzelnen Athleten vorliegen. BD wie auch rhEpo sind nach den Dopingrichtlinien des IOC ausdrücklich verboten (25).

## Bluttransfusionen/ Blutdoping

### Transfusion und Konservierung des entnommenen Blutes

Man unterscheidet zwei Arten der Bluttransfusion:

- von einem adäquaten Spender (homologe Transfusion) oder
  - Reinfusion von eigenem, früher entnommenen Blut (autologe Transfusion).
- Das Blut wird üblicherweise in einem Kühlschrank („Blutbank“, +4°C) oder auch tiefgefroren konserviert. Bei Aufbewahrung in der Blutbank muß das Blut innerhalb von 4-5 Wochen reinfundiert werden, da die Anzahl lebensfähiger Erythrozyten ständig abnimmt. Wird das Blut unter Anwendung der Glycerol-Gefrier-technik bei -85°C tiefgefroren (1), so kann das Intervall zwischen Entnahme und Reinfusion auf mehrere Jahre ausgedehnt werden. Vor diesem Hintergrund erlaubt die letztere Methode einen kompletten Ausgleich des Hämoglobinvolumens vor der Reinfusion.

### Auswirkungen von Blutdoping auf die Leistungsfähigkeit

Die autologe Reinfusion von nur einer entnommenen Bluteinheit konnte keine signifikante Leistungssteigerung bewirken (38). *Spriet et al.* (36) gaben zunächst 2 Einheiten und etwas später eine weitere Bluteinheit. Verglichen mit der Kontrollsituation stieg die  $\dot{V}O_2$  max dabei um 3.9% bzw. 6.7%. Bei jungen hochtrainierten Sportlern scheint eine lineare Korrelation zwischen [Hb] und  $\dot{V}O_2$  max bis zu einer [Hb] von 20,5 g/100 ml zu bestehen (12).

In Feldversuchen konnte die autologe Reinfusion von 1350 ml Blut (3 Einheiten) 4 Wochen nach Phlebotomie die Leistungsfähigkeit von Skilangläufern beträchtlich steigern. Die Zeitverbesserung über 15 km lag bei 5,3% nach 3 Stunden und bei 3,1% zwei Wochen nach der Infusion (4). Ein 10.000 m-Lauf (Leichtathletik) soll nach Reinfusion von 400 ml autologer, zuvor eingefrorener Erythrozyten ungefähr 1 min schneller zu absolvieren sein (9). (Bezüglich weiterer Daten siehe Überblick 23).

### Nebenwirkungen von Blutdoping

Bluttransfusionen führen – unabhängig von der Art – zu einem Anstieg der Gesamterthrozytenmasse und damit zu einem Anstieg von [Hb], Hkt und Viskosität. In der Normalbevölkerung (27) und bei Patienten mit primärer Polyzythämie steigt das Risiko eines kardiovaskulären Todes exponentiell mit der [Hb] und/oder dem Hkt. Dabei war das relative Risiko in der Gruppe mit den höchsten Konzentrationen 6-fach höher als bei der Gruppe mit den niedrigsten [Hb] und Hkt-Werten (27).

Bei Patienten mit Polyzythämie ist eine erhöhte Viskosität mit einem Abfall der Leistungsfähigkeit verbunden. Trotzdem scheint bei jungen männlichen Athleten (12) die Zunahme des arteriellen Sauerstoffgehaltes zusammen mit peripheren Anpassungen die negativen Effekte einer zunehmenden Viskosität auf die  $\dot{V}O_2$  max zu übersteigen (zumindest bis zu einem Grenzwert der [Hb] von 20,5 g/100 ml). BD führt zu einer Zunahme des enddiastolischen, linksventrikulären Volumens und der Blutviskosität, aber, im Gegensatz zur Anwendung von Epo, gibt es keine Anzei-

chen für eine Erhöhung des Blutdrucks (BP) (siehe auch unten) (12, 36).

Da Erythrozyten eine begrenzte Lebenserwartung haben, führt die Konservierung von Blut zu einem progressiven Abbau der roten Blutkörperchen (Hämolyse) bereits vor der Reinfusion, der unmittelbar nach Infusion aufgrund einer erhöhten Fragilität noch einmal zunimmt. Diese Hämolyse kann einen leichten vorübergehenden asymptomatischen Ikterus hervorrufen. Eine weitere Folge der Infusion hämolysierter Erythrozyten ist die Freisetzung von Eisen, so daß häufiges BD zu einer Eisenüberladung führen kann (30).

Homologe Transfusionen können – wenn nicht exakt kontrolliert – mit der Übertragung verschiedener Viren wie Hepatitis, HIV, CMV und anderer einhergehen. Auch können Unverträglichkeiten verschiedener Art gelegentlich Probleme bereiten. (15). Jede Blutzelle besitzt verschiedene Oberflächenantigene, so daß die Zellen des Spenders sich mit Sicherheit von denen des Empfängers unterscheiden. Glücklicherweise löst die Transfusion von Erythrozyten oder Plasma, das fremde Antigene enthält, nur dann eine akute Reaktion beim Empfänger aus, wenn dieser den entsprechenden Antikörper besitzt. Dabei spielen Antikörper auf Erythrozytenantigene die bedeutendste Rolle bei Bluttransfusionen, da das Volumen der roten Blutkörperchen höher als das anderer Blutzellen ist. Bei einem Patienten unter Bewußtsein löst schon die Übertragung von wenigen ml an ABO inkompatibles Blut bereits innerhalb von 1-2 min Symptome aus. Der Empfänger wird unruhig und klagt häufig über Angstzustände und abdominale Schmerzen. Auch werden Hypotonie, Blutungen und Oligurie beobachtet. Inkompatible weiße Blutkörperchen können 30-60 min nach Beginn der Transfusion Fieber hervorrufen, und jedes Blutprodukt, das Plasma enthält, kann eine Urticaria auslösen.

Da autologe Transfusionen weder mit der Übertragung von Krankheiten noch mit Unverträglichkeiten verbunden sind, wurde vor allem dieses Verfahren in den Studien der letzten Jahre verwandt.

## Nachweis von Blutdoping

Homologe Transfusionen stellen allein aufgrund der medizinischen Risiken (s. oben) ein geringeres Problem im Sport dar. Außerdem lassen sich derartige Transfusionen mit Hilfe immunologischer Methoden aufdecken (21).

Autologe Transfusionen: In Studien, in denen BD erfolgreich eingesetzt wurde, blieb die [Hb], auch wenn sie in Einzelfällen um bis zu 10% anstieg, im Rahmen der Werte, wie sie auch für die Normalbevölkerung gefunden werden. Aus diesem Grunde läßt sich kein Grenzwert der [Hb] aufstellen, der BD beweist. Unmittelbar nach der Transfusion gibt es Indikatoren einer verstärkten Hämolyse. Allerdings liegen diese bereits einen Tag später alle wieder im Normbereich.

Eine physiologische Konsequenz der Erhöhung der Erythrozytenmasse ist auch die Downregulation der körpereigenen Erythropoietin-Produktion. BD führt einen Tag nach der Transfusion zu einer Reduktion des Serumerythropoietinlevels (s-Epo) von nahezu 62% (3). Ein Algorithmus basierend auf der Kombination von [Hb], Indikatoren einer Hämolyse, und s-Epo kann rund 50% der Fälle von Blutdoping anhand einer einzigen Blutentnahme innerhalb der 1. Woche nach einer Transfusion aufdecken. Einfacher ist der Nachweis anhand von Änderungen dieser relevanten Parameter zwischen zwei Proben. So kann die Bestimmung der [Hb] und des s-Epo in zwei Proben 50-67% der „Blutdopingsünder“ innerhalb der ersten 2 Wochen nach der Transfusion entlarven (3,6).

## Rekombinantes menschliches Erythropoietin

Fortschritte in der DNA-Technik erleichterten die pharmazeutische Herstellung von DNA-rekombinantem menschlichem Erythropoietin (rhEpo), das zumeist von entsprechend behandelten Eizellen des chinesischen Hamsters, produziert wird. Epo ist der Hauptregulator der Erythrozytenbildung (19) im Knochenmark und kann das Hämoglobinvolumen allmählich über eine gewisse Zeitspanne erhöhen. Klinisch wird rhEpo meistens bei Patienten mit einer Anämie renalen Ursprungs ein-

gesetzt (20). Weiterhin werden auch Anämien infolge rheumatischer Arthritis sowie bei HIV mit rhEpo behandelt. RhEpo wurde auch eingesetzt bei ansonsten gesunden Patienten, um vor einer anstehenden Operation – mit möglicherweise notwendigen intraoperativen Blutübertragungen – die Voraussetzung für eine autologe Bluttransfusion zu verbessern und dadurch Krankheitsübertragungen zu vermeiden (24). Die Halbwertszeit von rhEpo beträgt 4-5 Stunden bei intravenöser Gabe und 19-22 Stunden bei subkutaner Verabreichung.

Unter den Nebenwirkungen sind dokumentiert: Hochdruck, Hyperviskosität und Anfälle (34).

## Wirkungen von rhEpo

### Patienten mit renalen Erkrankungen im Endstadium

Vor 10 Jahren wurde rhEpo erfolgreich in die Behandlung schwerer renaler Anämien bei Dialysepatienten eingeführt (20). Die Behandlung mit rhEpo führte bei Patienten im Endstadium renaler Erkrankungen zu einer Verbesserung der maximalen Leistungsfähigkeit in Korrelation zu einem Anstieg der [Hb] und einer Zunahme der Lebensqualität (10,33).

### Prädialytische, urämische Patienten

Iv. verabreichtes rhEpo steigert signifikant die [Hb] bei prädialytischen urämischen Patienten. Eine dreimonatige Behandlung mit rhEpo führte zu einem 40 %igen Anstieg des Gesamthämoglobins bei unverändertem Blutvolumen. Die mit rhEpo behandelten Patienten zeigten eine 15%ige Zunahme der Leistungsfähigkeit sowie eine positive Korrelation zwischen Hämoglobinvolumen und Leistungsfähigkeit (13). Die glomeruläre Filtrationsrate blieb durch Epo unbeeinflusst. Allerdings ließ sich ein tendentieller Abfall des renalen Plasma- und Blutflusses beobachten, was zu einem signifikanten Anstieg der Filtrationsfraktion führte.

### Gesunde Probanden

Aerobe Leistungsfähigkeit nach rhEpo: Es steht fest, daß die aerobe Kapazität ( $\dot{V}O_2\text{max}$ ) infolge einer Polyzythämie nach Bluttransfusionen bei Gesunden erhöht ist (12). Um jedoch beurteilen zu können, ob ein Anstieg der [Hb] nach rhEpo-

Behandlung dieselben physiologischen Effekte hervorruft wie eine unmittelbare Übertragung von Erythrozyten, untersuchten *Ekblo* und *Berglund* (18) die Auswirkungen einer 6wöchigen Behandlung mit subcutanen rhEpo-Injektionen (20-40 IU/kg KG; 3 mal/Woche) bei gesunden männlichen Probanden.

Die Behandlung mit Epo erhöhte sowohl die [Hb] wie auch den Hkt signifikant, wobei die [Hb] im Mittel 15,2 g/100 ml vor und 16,9 g/100 ml nach der Behandlung betrug. Die entsprechenden Werte für den Hkt lagen bei 44,5 % bzw. 49,7 %. Die Herzfrequenz bei submaximaler Belastung (HF) war nach der Epo-Therapie erniedrigt und der Sauerstoffpuls ( $\text{HF}/\dot{V}O_2$ ) erhöht. Während der Behandlungszeit stieg die  $\dot{V}O_2\text{max}$  signifikant von 4,5 auf 4,9 l/min. Die Belastungszeit bis zur Erschöpfung nahm im Mittel um 83 sec signifikant zu. Der Anstieg der  $\dot{V}O_2\text{max}$  unter der Behandlung betrug 20 ml  $O_2$ /g Hb. Dieser Wert entspricht nahezu exakt den Ergebnissen früherer Studien bei Erythrozytentransfusion (12). Der Anstieg der  $\dot{V}O_2\text{max}$  in einer Untergruppe dieser Studie, die direkte Erythrozytentransfusionen erhielten (18), war 49 ml/g [Hb]. Allerdings war die Differenz zwischen den beiden Methoden statistisch nicht signifikant. Daher ist davon auszugehen, daß sowohl der schnelle wie auch der allmähliche Anstieg der [Hb] eine ähnliche Zunahme der  $\dot{V}O_2\text{max}$  bewirken. Auch die Belastungszeit bis zur Erschöpfung nahm in einem standardisierten maximalen Laufstest ohne statistische Differenz zwischen den beiden Methoden in gleicher Abhängigkeit von der Erhöhung der [Hb] zu.

Es scheint, daß die erhöhte  $\dot{V}O_2\text{max}$  nach rhEpo-Behandlung bei den meisten Probanden bereits nach wenigen Wochen wieder unter das Ausgangsniveau absinkt. Dies ist zu erwarten, da die erhöhte [Hb] eine verringerte Produktion von körpereigenem Epo bewirkt, was im Zusammenhang mit dem Ausbleiben weiterer Epo-Injektionen eine Abnahme der Erythrozytenbildung nach sich zieht (3). So sinkt die [Hb] in Abhängigkeit von der Lebensdauer der Erythrozyten allmählich auf die Ausgangswerte zurück.

Anaerobe Leistungsfähigkeit nach Epo: Es ist allgemein akzeptiert, daß ATP während

kurzer intensiver Belastung hauptsächlich über anaerobe Stoffwechselwege synthetisiert wird. Allerdings legen einige Studien nahe, daß, wenn es sich um Intervallarbeit handelt, eine zunehmende Beteiligung aerober Stoffwechselwege besteht. *Balsom et al* (2) verabreichten rhEpo an gesunde männliche Probanden, was zu einer Zunahme der [Hb] um 11% und der  $\dot{V}O_2$  max um 8% führte. Im Anschluß an eine Intervallarbeit (15 mal 6 sec Belastung mit 24 sec Pause) war die Anhäufung von Hypoxanthin im Plasma trotz identischer Belastung nach rhEpo-Gabe signifikant erniedrigt; ebenfalls niedriger war die Laktatkonzentration nach dem 8. Lauf sowie 3 min nach Belastungsende. Diese Daten legen nahe, daß die Energiebereitstellung während hochintensiver intermittierender Belastung von der vermehrten Verfügbarkeit an Sauerstoff beeinflusst wird. Dies scheint in erster Linie auf eine verbesserte Resynthese von Kreatinphosphat während der Ruhephasen zurückzuführen zu sein, denkbar wäre aber auch eine höhere Beteiligung des aeroben Stoffwechsels während der Belastungsphasen.

### Nebenwirkungen von Epo

In der Studie von *Berglund und Ekblom* (7) werden von den Probanden - auch auf spezielle Fragen zu bekannten Nebenwirkungen - keine Nebenwirkungen im unmittelbaren Zusammenhang mit der Verabreichung von rhEpo in niedriger Dosierung berichtet.

### Labortests nach Epogabe

Nach 6 wöchiger Behandlung mit rhEpo in niedriger Dosierung konnte ein leichter (n.s.) Anstieg der Retikulozyten beobachtet werden, was für eine Erythropoese mit submaximaler Geschwindigkeit und Mobilisation von Retikulozyten spricht und die niedrige subkutane Dosierung wiedergibt. Serum-Ferritin (vor Behandlung: 87 mmol/l) war sowohl nach 3 (47 mmol/l) wie auch nach 6 Wochen (59 mmol/l) Epo-Behandlung deutlich erniedrigt (7).

Der starke Abfall des Ferritins zu Beginn einer rhEpo-Behandlung ist Ausdruck einer Mobilisierung der Eisenspeicher (trotz einer täglichen oralen Aufnahme von 200 mg Eisen). Diese Mobilisation nimmt allerdings nach 3 Wochen ab und

während der letzten 3 Wochen-Periode scheint die oral aufgenommene Eisenmenge die Hauptquelle für die Erythropoese darzustellen, da Ferritin wieder ansteigt..

Die Leukozytenzahl blieb durch rhEpo unbeeinflusst, aber es kam zu einer Umverteilung mit einem signifikanten Abfall der Lymphozyten. Dieser Lymphozytenabfall wurde zuvor noch nicht beschrieben. Frühere Veröffentlichungen legen allerdings nahe, daß Dialysepatienten unter Epobehandlung signifikante Veränderungen der Lymphozytenuntereinheiten entwickeln können (31). Eine Verschlechterung der Nierenfunktion - beurteilt anhand des S-Kreatinins - konnte 6 Wochen nach subkutaner Epobehandlung nicht beobachtet werden (5). Auch konnten keine pathologischen Veränderungen der Serumkonzentrationen von  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{++}$  und Bilirubin, sowie der Aktivität der Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT) und Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum nachgewiesen werden.

### Blutdruckreaktion nach Epo

Die Untersuchung von *Berglund und Ekblom* (7) konnte keinen Einfluß der Epogabe auf den Ruheblutdruck feststellen. Systolischer/diastolischer Blutdruck in Ruhe lagen vor der Behandlung bei 124/64 mm Hg, nach der Behandlung bei 125/67 mm Hg. Keiner der Probanden entwickelte einen diastolischen Ruheblutdruck über 90 mm Hg. Während Belastung allerdings führte die rhEpo-Gabe zu einer signifikant stärkeren Reaktion des systolischen Blutdrucks (177 mmHg vor Epo, 191 mmHg nach Epo). Die Belastung lag dabei mit 200 Watt im submaximalen Bereich, entsprechend einer Herzfrequenz von lediglich 140 Schlägen/min und einem Rang auf der Borgskala von 12 - 13 Punkten (13 Punkte entsprechen einer persönlichen Einschätzung der Belastung „ziemlich hart“; 16). Da eine verstärkte Blutdruckreaktion unter Belastung (die unter Epobehandlung bei niedrigeren Herzfrequenzen auftrat!) das Frühzeichen einer beginnenden Hypertonie sein kann, muß die subkutane Epobehandlung als Risikofaktor für die Entwicklung eines Bluthochdrucks - selbst bei gesunden Probanden - angesehen werden. Daher macht nicht nur der erhöhte Hkt sondern auch das Risiko einer

Hochdruckentwicklung die Epobehandlung zu einem Risikofaktor für zerebrovaskuläre Erkrankungen bei Gesunden.

Bei Patienten, die einer chronischen Hämodialyse ausgesetzt sind, ist das Problem einer Hochdruckentwicklung unter rhEpo bekannt und die pathophysiologische Erklärung dafür vielseitig. Ein erhöhter peripherer Widerstand aufgrund erhöhter Viskosität des Blutes, die Umkehr einer zuvor existierenden hypoxischen Vasodilatation, aber auch ein direkter Effekt von Epo scheinen beteiligt zu sein (22,28,29).

In diesem Zusammenhang sollte beachtet werden, daß in früheren Untersuchungen mit gesunden Probanden, bei denen die Blutviskosität durch Erythrozytentransfusion auf ein ähnliches Niveau wie in der gegenwärtigen Studie anstieg, unveränderte Belastungsblutdruckwerte gemessen wurden (12,36). Es konnte damals gezeigt werden, daß die Bluttransfusion zu einem schnellen Abfall der endogenen Epo-Produktion führte (3,6).

So ergeben sich unterschiedliche physiologische Situationen

- zum einen nach Bluttransfusionen: mit erhöhter Viskosität und niedrigem Plasma-Erythropoietin-Spiegel
- und zum anderen nach subkutaner rhEpo-Gabe: mit sowohl erhöhter Viskosität wie auch erhöhtem Epo-Spiegel.

Es ist daher denkbar, daß es nach Bluttransfusionen bei gesunden Probanden zu einem Anstieg der Blutviskosität mit einem dadurch erhöhten peripheren Widerstand kommt, der möglicherweise durch direkte Wirkungen einer erniedrigten Epo-Produktion ausgeglichen wird. Andererseits wäre es auch denkbar, daß die rhEpo-Behandlung einen additiven Effekt auf den Blutdruckanstieg hat und erst dadurch - wie in unserer Gruppe - der Viskositäts-abhängige Blutdruckanstieg bei Belastung deutlich wird. Der Anstieg der Blutviskosität durch Epo wird schon per se zu den gleichen Problemen wie oben für das BD beschrieben führen.

### Nachweis von rekombinantem menschlichem Erythropoietin

RhEpo fällt unter die vom IOC angegebenen Dopingsubstanzen (25). Einige Studien zeigen, daß rhEpo zu einem Anstieg der Transferrinrezeptor-Konzentration im

Plasma führt, einer erhöhten Anzahl großer Erythrozyten mit niedriger Hb-Konzentration (14) sowie auch einigen Anzeichen einer intravaskulären Gerinnung (11). Allerdings sind alle diese Faktoren indirekte Hinweise und nicht geeignet, einen Athleten klar des Epomißbrauchs zu überführen.

Epo weist wie andere Gykoprotein-Hormone eine beträchtliche Heterogenität auf; so enthält jede Blutprobe mindestens 20-30 verschiedene Isoformen. Die mittlere Ladung all dieser Isoformen kann durch Elektrophorese in einer Agarose-Suspension bestimmt werden.

Die Epokonzentration in Serum oder Urin kann durch Radioimmuno-Assays bestimmt werden. Die elektrische Ladung von Epo wird bestimmt durch Elektrophorese in einer 0.10% igen Agarose-Suspension and angegeben als mittlere elektrophoretische Beweglichkeit in Albumin Beweglichkeitseinheiten (AMU). Jüngste Studien weisen daraufhin, daß rhEpo 48 Stunden nach Gabe in Blutproben zu 84% und in Urinproben zu 82% entdeckt wird (37).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß mit Hilfe der Elektrophorese das Vorliegen von rhEpo bei Personen mit normaler endogener Erythropoietinproduktion nachweisbar ist.

## Organisatorische Aspekte der Bekämpfung von Blut- und Epodoping

Blutdoping ist eine Methode, mit deren Hilfe der Athlet seine Leistungsfähigkeit für einen eingeschränkten Zeitraum steigern kann. Es ist daher besonders geeignet für den kurzfristigen Einsatz in Verbindung mit einem Wettkampf (5). Konsequenterweise sollte so die Fahndung nach Blutdoping Wettkampfkontrollen umfassen. Bisherige Untersuchungen zeigen, daß hierfür Blutproben notwendig sind, die neueren Ergebnissen zufolge ohne größere Probleme durchführbar sind (8).

Im Gegensatz zum BD kann der Athlet ein Doping mit Epo selber durchführen. Es werden allerdings mehrere Wochen benötigt, um eine geeignete Erhöhung der [Hb] zu erzielen. Während dieser Zeit ist der Athlet anfällig für Trainingskontrollen auf Epo, die im Urin durchgeführt werden

können (37). Es ist zu erwarten, daß, wenn auch in Ausdauersportarten immer mehr Wettbewerbe von Bedeutung organisiert werden - wie z.B. Weltcups in einigen Sportarten - die Häufigkeit des Blutdopings abnehmen wird. Gleichzeitig wird vermutlich die Empfindlichkeit gegenüber Trainingskontrollen auf Epo zunehmen.

Um das Blut- und Epodoping einzuschränken, und um die medizinischen Risiken zu senken, kontrollieren verschiedene internationale Sportorganisationen (wie FIS und UCI) heute regelmäßig die [Hb] und/oder den Hkt kurz vor dem Start bei Ausdauersportarten. Wettkämpfer, die einen bestimmten Grenzwert überschreiten, werden aus dem Wettbewerb genommen. Diese „Wettkampfregele“ (kein Dopinggesetz) führte nach den Angaben der Medizinischen Kommission der FIS zu einer Abnahme der mittleren [Hb] bei den Athleten und damit wohl auch des Epo-Dopings innerhalb der letzten Jahre.

## Literatur

1. *Akerblom O., Högman C.F.*: Frozen blood: A method for low-glycerol freezing allowing different postthaw deglycerolization procedures. *Transfusion* 14 (1974) 16-26.
2. *Balsom P.D., Ekblom B., Sjödin B.*: Enhanced oxygen availability during high intensity intermittent exercise decreases anaerobic metabolite concentration in blood. *Acta Physiol Scand* 150 (1994) 455-456.
3. *Berglund B., Hemmingsson P., Birgegård G.*: Detection of autologous blood transfusions in cross-country skiers. *Int J Sports Med* 8 (1987) 66-70.
4. *Berglund B., Hemmingsson P.*: Effect of reinfusion of autologous blood on exercise performance in cross-country skiers. *Int. J. Sports Med.* 8 (1987) 231-233.
5. *Berglund B.*: Prevention of blood doping in sports - bureaucratic and organisational aspects. *Scand J Sports Sci* 10 (1988) 39-42.
6. *Berglund B., Birgegård G., Wide L., Pihlstedt P.*: Effects of blood transfusions on some hematological variables in endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* 21 (1989) 637-642.
7. *Berglund B., Ekblom B.*: Effect of recombinant human erythropoietin administration on blood pressure and some hematological parameters in healthy males. *J Intern Med* 229 (1991) 125-130.
8. *Birkeland K.I., Donike M., Ljungqvist A.*: Blood sampling in doping control. First experiences from regular testing in athletes. *Int J Sports Med* 18 (1997) 7-12.
9. *Brien A.J., Simon T.L.*: The effect of red blood cell reinfusion on 10-km race time. *JAMA* 257 (1987) 2761-2765.
10. *Canadian Erythropoietin Study Group.* Association between recombinant human erythropoietin and quality of life in patients receiving haemodialysis. *Br Med J* 300 (1990) 573-578.
11. *Casoni I., Ricci E., Ballarin E., Borsetto C.*: Hematological indices of erythropoietin administration in athletes. *Int J Sports Med* 14 (1993) 307-314.
12. *Celsing F., Svedenhag J., Pihlstedt P., Ekblom B.*: Effect of anaemia and stepwise-induced polycythemia on maximal aerobic power in individuals with high and low hemoglobin concentration. *Acta Physiol Scand* 129 (1987) 47-54.
13. *Clyne N., Jogestrand T.*: The effect of erythropoietin treatment on physical exercise capacity in and on renal function in predialytic uremic patients. *Nephron* 60 (1992) 390-396.
14. *Clyne N., Berglund B., Egberg N.*: Treatment with recombinant human erythropoietin induces a moderate rise in hematocrite and thrombin antithrombin in healthy subjects. *Thrombosis Research* 79 (1995) 125-129.
15. *Contreras, M., Mollison P.L.*: Immunological complications of transfusion. *BMJ* 300 (1990) 173-176.
16. *Ekblom B., Goldburg A.N.*: The influence of physical training on the subjective rating of perceived exertion. *Acta Physiol Scand* 83 (1971) 399-406.
17. *Ekblom B., Goldburg A.N., Gullbring B.*: Response to exercise after blood loss and reinfusion. *J Appl Physiol* 40 (1972) 175-180.
18. *Ekblom B., Berglund B.*: Effect of erythropoietin administration on maximal aerobic power. *Scand J Med Sci Sports* 1 (1991) 88-93.
19. *Erslev A.*: Humoral regulation of red cell production. *Blood* 8 (1953) 349-357.
20. *Eshbach J.W., Egrie J.C., Dowling J.K., Browne and J.W. Adamson.*: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316 (1987) 73-78.
21. *Fagerholm M., Heier H.E.*: Detection of transfused allogenic blood. In: Hemmersbach P, Birkeland K.I. eds. *Blood samples in doping controls*. On demand publishing, Oslo, 1994, pp 161-162.
22. *Frei U., Nonnast-Daniel B., Koch K.M.*: Erythropoietin und Hypertonie. *Klin Wochenschr* 66 (1988) 914-919.
23. *Gledhill, N.*: Blood doping and related issues: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 14 (1982) 183-189.
24. *Goodnough L.T., Rudnick S., Price, T.H., Ballas S.K., Collins M.L., Crowley J.P., Kosmin M., Kruskal M.S., Lenos B.A., Menitove J.E., Silberstein L.E., Smith K.J., Wallas C.H., Abels R., von Tres M.*: Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 321 (1989) 1163-1168.
25. *IOC Medical Committee*: Olympic Movement Anti-Doping Code. Lausanne, 1999.
26. *Klein, H.G.*: Blood transfusions and athletics - Games people play. *N Engl J Med* 312 (1985) 854-856.
27. *Lowe G.D.O.*: Blood rheology and hyperviscosity syndromes. *Baillie's Clinical Hematology* 1 (1987) 597-687.
28. *MacDougall I.C., Lewis N.P., Saunders M.J., Cochlin D.L., Davies M.E., Hutton R.D., Fox K.A., Coles G.A., Williams J.D.*: Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet* 335 (1990) 489-493.

29. *Mayer G., Cada E.M., Watzinger U., Barnas U., Graf H.*: Pathophysiology of hypertension in dialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 35 (1989) 316-320.
30. *Mollison P.L.*: Blood Transfusions in Clinical Medicine. Seventh edition. Oxford. Blackwell scientific publication, 1983.
31. *Pace N., Lozner E.L., Consolatio W.V., Pitts G.C., Pecora L.J.*: The increase in hypoxia tolerance of normal men accompanying the polycythemia induced by transfusion of erythrocytes. *Am Physiol* 148 (1947) 152-163.
32. *Pfäffl W., Gross H.-J., Neumeier D., Natterman U., Samtleben W., Gurland H.J.*: Lymphocyte subsets and delayed hypersensitivity in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. In: Koch KM, Kühn K, Nonnast-Daniel B, Schigalla P (eds). Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. Karger, Basel, 1988, pp 195-204.
33. *Rosenlöf K., Grönhagen-Riska C., Sovijärvi A., Honkanen E., Tikkanen I., Ekstrand A., Piirilä P., Fyhrquist F.*: Beneficial effects of erythropoietin on haematological parameters, aerobic capacity, and body fluid composition in patients on haemodialysis. *J Intern Med* 226 (1989) 311-317.
34. *Scarpino V., Arrigo A., Benzi G.*: Evaluation of prevalence of doping among Italian athletes. *Lancet* 336 (1990) 1048-1050.
35. *Spivak J.L.*: Recombinant erythropoietin. *Ann Rev Med* 44 (1993) 243-253.
36. *Spriet L.L., Gledhill N., Froese A.B., Wilkes D.L.*: Effect of graded erythrocytemia on cardiovascular and metabolic response to exercise. *J Appl Physiol* 61 (1986) 1942-1948.
37. *Wide L., Bengtsson C., Berglund B., Eklom B.*: Detection in blood and urine of recombinant erythropoietin administered to healthy men. *Med Sci Sport Exerc* 27 (1995) 1569-1576.
38. *Williams M.H., Lindhjem M., Schuster R.*: The effect of blood infusion upon endurance capacity and ratings of perceived exertion. *Med Sci Sports* 10 (1978) 113-118.

**Anschrift des Verfassers:**

**Bo Berglund, MD, PhD**  
 Dept of Medicine  
 Karolinska Hospital  
 Stockholm  
 Schweden

Das Manuskript wurde in englischer Sprache eingereicht.  
 Deutsche Übersetzung: Dr. U. Künstlinger



ES WIRD ZEIT...

... für eine edle Lösung zur Archivierung Ihrer Zeitschriften!

Diese Sammelordner aus hochwertigem Leinen haben geprägte Originalschriftzüge der Titel auf dem Rücken. Die Zeitschriften werden mit Metallstäben durch die Heftmitte fixiert, so daß Sie die Hefte blättern können wie gehabt. Auch sind sie jederzeit ohne Beschädigung wieder zu entnehmen. Jeder Sammelordner, ob für das Rheinische und Westfälische Ärzteblatt oder für die Sportmedizin, faßt 12 Ausgaben.

**DM 19,80 plus Versandkosten**

Rufen Sie an, faxen oder mailen Sie uns Ihre Bestellung!

WWF

VERLAGS Gesellschaft mbH

Postfach 18 31 · 48257 Greven  
 Telefon: 02571/9376-30  
 Telefax: 02571/9376-50  
 E-mail: verlag@wwf-medien.de